

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 1965 — N° 54

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ACTION TÉRATOGENE DES CORTICOÏDES

Action de l'acétate de delta-hydrocortisone
sur le développement de l'embryon de poulet

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 7 Décembre 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Monsieur Albert de BONFILS

né le 21 novembre 1938, à BELLEY (Ain)



Imprimerie Maurice FABRE
14, Rue de la Favorite
LYON

1965

**Contribution à l'étude de l'action
tératogène des corticoïdes**

**Action de l'acétate de delta-hydrocortisone
sur le développement de l'embryon de poulet**

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ACTION TÉRATOGENE DES CORTICOÏDES

Action de l'acétate de delta-hydrocortisone
sur le développement de l'embryon de poulet

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 7 Décembre 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRAINAIRE

PAR

Monsieur Albert de BONFILS

né le 21 novembre 1938, à BELLEY (Ain)



PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Directeur	M. FLORIO
Directeur honoraire	M. JUNG
Directeur honoraire	M. TAPERNOUX
Professeur honoraire	M. CUNY

Professeurs

15 Chaires

1 ^{re} Pharmacie et Toxicologie	MM. TAPERNOUX
2 ^e Anatomie descriptive, Extérieur, Anatomie appliquée	BARONE
3 ^e Physiologie, Thérapeutique, Pharmacodynamie	BOST
4 ^e Histologie, Embryologie, Anatomie pathologique	LUCAM
5 ^e Hygiène et Industrie des Aliments d'origine animale	FLACHAT
6 ^e Zoologie appliquée, Parasitologie externe, Parasitologie interne	EUZEBY
7 ^e Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores, Législation Vétérinaire	FLORIO
8 ^e Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour	COTTEREAU
9 ^e Technique chirurgicale, Pathologie chirurgicale	COLLET
10 ^e Obstétrique, Pathologie de la Reproduction	BERTRAND
11 ^e Pathologie Générale, Microbiologie, Immunologie	LOUDAR
12 ^e Ethnologie, Hygiène, Zootechnie, Economie rurale	FROGET
13 ^e Botanique appliquée, Agronomie, Alimentation	JEAN-BLAIN
14 ^e Physique et Chimie Biologiques et Médicales	MAGAT
15 ^e Maladies contagieuses, Zoonoses, Législation sanitaire	JOUBERT

Maîtres de Conférences

MM. BUSSIERAS, FERNEY, OUDAR, RUCKEBUSCH.

Chefs de travaux

MM. CHANTEGRELET, DESCHANEL, JEAN-BLAIN Claude, LAPRAS, LE NIHOUE, PROY, VAN HAVERBEKE, VERINE.

Assistants

M^{lles} DUFFOUR, GENTILETTI, MM. BOUCHET, CAILLIERE, DELATOUR, VOURET.

Examineurs de la Thèse

MM. DUMONT	-	Professeur de la Faculté de Médecine
ROBERT	-	Maître de Conférences-Agrégé
FLORIO	-	Professeur de l'Ecole Vétérinaire
COTTEREAU	-	Professeur de l'Ecole Vétérinaire

La Faculté de Médecine et l'Ecole Nationale Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

A MES PARENTS

Que ce travail soit le témoignage de
ma reconnaissance et de mon affection.

A MA FEMME ET A MES ENFANTS

Avec toute ma tendresse.

A MES BEAUX-PARENTS

Pour leur soutien et leur compréhension.

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DUMONT

De la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence
du jury de notre Thèse,

et à Monsieur ROBERT - Maître de Conférences-Agrégé

Hommage respectueux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FLORIO

Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Respectueux hommage de reconnaissance pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à notre travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR COTTEREAU

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Témoignage de profonde gratitude pour les encouragements donnés par l'esprit de son enseignement.

A MONSIEUR LAPRAS

Chef de Travaux à l'Ecole Vétérinaire de Lyon

Qui a bien voulu nous orienter vers ce travail et nous a guidé avec sollicitude dans son élaboration.

Nous lui témoignons notre profonde gratitude.

A MONSIEUR DAMS

Attaché de Recherches à l'Ecole Vétérinaire de Lyon

Qui nous a initié, avec tant de maîtrise et de bienveillante amitié, aux expérimentations en tératologie aviaire.

Nous le remercions pour l'aide qu'il nous a apportée.

A TOUS NOS MAITRES

DE L'ECOLE VETERINAIRE DE LYON

INTRODUCTION

La Tératologie a fait l'objet de grands traités classiques dans lesquels l'anatomie des monstres a été décrite, classée. Mais la Tératologie voit aujourd'hui plus loin. Elle s'intègre au vaste chapitre de la « Pathologie de la thérapeutique » et la tératogenèse expérimentale est née.

Les médicaments peuvent agir sur le développement embryo-fœtal. L'exemple, désormais classique, de la Thalidomide en est la triste illustration. Mais l'action d'un médicament sur la gestation et son produit se traduit suivant la dose et le moment d'application par toute une série d'anomalies, allant de la résorption embryonnaire à l'accouchement pathologique et de la simple altération tissulaire à la monstruosité la plus frappante. Tout cela est du ressort de la Tératologie expérimentale. Mais l'examen phénotypique du sujet est-il suffisant ? Ne faut-il pas tester aussi ses possibilités génotypiques ?

Nous avons voulu dans ce travail apporter notre contribution à l'étude de l'action tératogène — au sens large du mot, tel que nous l'avons défini — en nous intéressant spécialement aux altérations phénotypiques, provoquées par un médicament d'usage courant : La Cortisone.

PREMIERE PARTIE

LA CORTISONE

A) Définition et choix :

La cortisone est une hormone cortico-surrénale, isolée en 1938 par KENDALL sous le nom de composé E et synthétisée dès 1946 à partir de la bile de bœuf. C'est la 17 — hydroxy-II — déshydrocorticostérone.

Nous l'avons choisie en raison de ses nombreuses propriétés biologiques, de son large champ d'application qui la rend à la mode, et de sa puissance d'action qui peut la rendre dangereuse.

B) Action pharmacodynamique et applications :

I) PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES.

— *Effets métaboliques.* — La cortisone perturbe les métabolismes. Elle s'oppose à l'utilisation des glucides dans les dernières étapes de leur métabolisme et dévie celui-ci dans le sens d'un stockage sous forme de graisse. Elle dégrade les protéines en acides aminés puis elles sont resynthétisés en glycogène.

De plus, elle a une action sur les électrolytes. Elle augmente l'excrétion urinaire du potassium, et provoque une rétention de sodium.

Ainsi, la cortisone peut provoquer un diabète, insensible à l'insuline, un aspect « cushing » avec obésité et rétention hydrosaline, de l'asthénie par hypokaliémie et fonte musculaire, ainsi que des troubles trophiques dont l'ostéoporose, l'amincissement de la peau et les retards de cicatrisation.

— *Action sur le tissu collagène.* — La cortisone influence profondément l'activité du tissu collagène ainsi que de tous les autres tissus provenant du mésenchyme embryonnaire (tissu synovial, reticulo-endothélial, vasculaire et musculaire). Elle est anti-inflammatoire. Elle diminue la multiplication des fibroblastes d'où encore la possibilité de certains troubles trophiques.

— *Action sur les enzymes.* — Cette hormone aurait une action inhibitrice sur certains des enzymes qui président à la vie cellulaire, notamment du tissu collagène. Ce qui aboutit, en partie, à une action freinatrice sur les inflammations avec diminution de résistance des tissus aux infections.

— *Action hématologique et vasculaire.* — La cortisone augmente le pouvoir coagulant du sang et peut provoquer des manifestations thrombo-emboliques.

Par ailleurs, elle provoque une chute des éosinophiles, ainsi qu'une chute des lymphocytes par destruction du tissu lymphoïde (diminution des ganglions lymphatiques; du thymus, de la rate).

Elle abaisse le taux des globulines sanguines, elle stimule l'érythropoïèse, et est antianaphylactique, elle augmente les polynucléaires neutrophiles et les thrombocytes.

— *Action sur les glandes endocrines.* — D'une façon générale la cortisone, aux doses habituellement employées, freine ou arrête le fonctionnement des glandes endocrines par inhibition hypothalamo-hypophysaire. C'est ainsi qu'il existe un hypo-fonctionnement thyroïdien, que les glandes sexuelles sont mises au repos, et que les cortico-surrénales se trouvent atrophiées, ce qui peut présenter un risque lors d'un arrêt brusque du traitement. A dose faible, elle exerce une activité œstrogénique et progestative.

— *Action sur le tube digestif.* — La cortisone exagère la sécrétion de pepsine et d'acide chlorhydrique au niveau de l'estomac, ce qui peut aboutir à la réactivation d'anciennes ulcérations.

— *Action neurologique.* — Son action sur le cortex se traduit par une diminution du seuil d'excitabilité, qui produit, suivant les individus et la durée du traitement, de l'euphorie chez les uns, des agitations chez les autres, pouvant aller jusqu'à des accidents psychiques.

II) APPLICATIONS.

Les indications de la cortisone, en raison de ses diverses propriétés biologiques, sont multiples et variées. Mais, en raison même de cette diversité, l'action, l'utilisation de cette hormone doit être prudente et motivée. On l'utilise, sous surveillance médicale, dans bon nombre d'affections mais surtout dans les maladies inflammatoires, allergiques, dans certaines endocrinopathies et quelques hémopathies.

Chez la femme enceinte, les circonstances qui peuvent justifier un traitement cortisonique ne sont pas négligeables. Beaucoup d'auteurs ont publié à ce sujet, et la liste des différentes affections dans lesquelles la cortisone peut être utilisée est relativement importante.

Cependant, en 1954, DUCHESNAY écrivait que, tant que l'on ne sera pas rigoureusement maître du jeu endocrinien, on devait considérer la cortisone comme un instrument de recherches, plutôt que comme un agent thérapeutique sûr. Bien que d'abondants travaux soient venus, depuis cette date, apporter des précisions en ce qui concerne les propriétés biologiques, le mécanisme d'action et les indications de la cortisone, il convient de rester vigilant et prudent dans le traitement cortisonique.

En particulier, chez les femmes enceintes, la question se pose de savoir si la cortisonothérapie n'est pas susceptible d'engendrer des incidents sur l'évolution de la grossesse, sur l'état de l'enfant à la naissance, sur la vie du nouvel individu, ainsi que sur sa descendance.

DEUXIEME PARTIE

ACTION TERATOGENE DE LA CORTISONE

A) Accidents et incidents mis sur le compte d'un traitement cortisonique :

On peut penser que la cortisone, compte tenu des perturbations métaboliques qu'elle engendre et de son action sur certains systèmes fermentaires, compte tenu de son pouvoir inhibiteur vis-à-vis des glandes endocrines et du fait qu'elle traverse la barrière placentaire (MIGEON et coll. et LEYSSAC) peut entraver la morphogenèse et l'organogenèse de l'embryon.

En ce qui concerne l'espèce humaine, les avis sont partagés.

GUEGUEN fait part du résultat des examens de 33 enfants dont les mères ont reçu un traitement cortisonique d'une durée variable, mais s'étalant surtout en début de gestation. Les 33 enfants sont tous nés vivants et sans malformations congénitales apparentes ; revus 1 à 6 ans après leur naissance, ils étaient tous physiquement et psychologiquement normaux. L'auteur fait cependant remarquer

que la posologie des cortisoniques fut très faible (10 mg/jour au début, puis 3 à 4 mg/jour) et que cette enquête ne permet pas de prévoir les conséquences qu'aurait pu avoir sur le fœtus une posologie plus élevée.

IMBERT conclut à l'innocuité de la cortisone administrée à la femme enceinte. Mais, si la femme enceinte supporte mieux les effets fâcheux possibles du traitement cortisonique (MARGULIS), l'auteur relate cependant certaines observations dans lesquelles la cortisonothérapie à la dose de 25 à 75 mg par jour, en début de gestation, était suivie d'un pourcentage de malformations à la naissance de 1/10^e au moins.

HARRIS et ROSS citent le cas d'une femme traitée par la cortisone jusqu'à la 18^e semaine d'une grossesse, alors méconnue et qui a accouché prématurément d'un mort-né présentant une fissure palatine.

BRET signale un bec de lièvre.

WELLS, sur 29 gestantes traitées à la dose de 25 à 75 mg par jour pendant 3 semaines, signale un pied bot, un cas de rétrécissement de l'aorte avec mort rapide de l'enfant, et une ectopie testiculaire chez un prématuré de 2,200 kg qui mourut 3 jours après sa naissance.

GUILBEAU, à la suite de traitement par la cortisone à la dose de 50 mg/jour per os, chez 30 gestantes, durant le 1^{er} trimestre de la grossesse, dénombre 5 anomalies :

- un pied bot ;
- un enfant dont les battements cardiaques persistaient à 60-80 à la minute durant la grossesse et qui ne vécut que 3 jours. L'autopsie révéla une coarctation de l'aorte ;
- un bébé avec une cataracte ;
- un autre avec un hypospadias.

L'auteur, dans l'anamnèse, trouve qu'un membre de la famille du sujet à coarctation de l'aorte avait une maladie du cœur et qu'un membre de la famille du sujet atteint de cataracte avait lui aussi une cataracte. L'auteur pose ces faits sans les discuter. S'agit-il de malformations héréditaires spontanées ou de malformations héréditaires extériorisées par le traitement cortisonique ? Quoi qu'il en soit, l'auteur conclut qu'il ne faut pas administrer la cortisone sans discrimination durant le 1^{er} trimestre de la gestation.

Enfin, de nombreux auteurs ont fait part d'insuffisance surrénale chez les nouveau-nés de mères traitées à la cortisone durant leur grossesse.

NEIMANN et coll. ont fait une étude histologique des cortico-surrénales d'un nouveau-né dont la mère avait été traitée à la cortisone. Il s'agit d'un enfant prématuré né par césarienne et mort trois heures après sa naissance. Sa mère avait reçu pendant les 6 premiers mois de sa grossesse, 6 comprimés par jour de Cortancyl (N.D.). L'examen histologique révèle une corticale réduite avec métabolisme lipidique modéré. Les auteurs concluent que l'enfant est mort par insuffisance surrénale.

VERMELIN et DELESTABLE, chez un enfant mort-né, provenant d'une mère traitée jusqu'au 4^e mois de sa grossesse par hydrocortisone (4 comprimés) et Alcacyl (N.D.) (4 comprimés par jour) retrouvent les mêmes images histologiques d'épuisement de la surrénale. De plus, les auteurs signalent une congestion diffuse des différents viscères et une hémorragie sous-capsulaire au niveau de la face antérieure du foie.

HOTTINGER, aidé par les tests de laboratoire, a su porter le diagnostic clinique d'insuffisance surrénalienne chez une fillette née par césarienne et hospitalisée à partir du 9^e jour de sa vie pour troubles à répétitions (collapsus, diarrhée, excosose; vomissements, tachycardie, tachypnée, pertes d'électrolytes). A l'anamnèse, il fut reconnu que la mère avait reçu avant l'accouchement 40 mg de Prednisolone

par jour. L'auteur montre qu'il faut rattacher ces troubles à une insuffisance surrénalienne du nouveau-né, en raison du traitement cortisonique de la mère.

En résumé, avec MERCIER-PAROT et TUCHMANN-DUPLESSIS, nous signalerons la fréquence inusitée des malformations observées chez les nouveau-nés de femmes ayant subi un traitement cortisonique. On retrouve bec de lièvre, fissure palatine, pied bot. Mais en plus de ces véritables malformations, diverses anomalies existent et peuvent passer inaperçues si on ne les recherche pas systématiquement à l'autopsie ou au cours d'examens médicaux. Parmi celles-ci, signalons l'atrophie de la cortico-surrénale qui peut être cause de mortalité périnatale.

B) Etudes expérimentales :

I) GÉNÉRALITÉS :

L'expérimentation doit tenir compte d'un certain nombre de facteurs : Dose, moment d'application et sensibilité génétique de l'individu.

— *Dose.* — Une même substance peut avoir, selon sa dose, diverses actions sur l'embryon : une action toxique qui conduit à la mort, une action freinatrice sur la croissance et une action tératogène.

— *Moment d'application.* — Il y a 2 grandes phases dans le développement embryonnaire : une phase morphogénétique et une phase de croissance banale.

Les vraies malformations se produiront le plus souvent tôt, durant la phase morphogénétique. Plus tard, on pourra observer des malformations dues à des destructions d'organes déjà bien édifiés et qui normalement doivent persister. Plus tard encore, on assistera à l'éclosion de malformations résultant d'altérations tissulaires et que l'on pourra appeler lésions.

Avec une même substance et à la même dose, on peut avoir des répercussions distinctes, selon la période de sensibilité, bien définie pour une ébauche donnée ; pour des organes dont la différenciation histologique est plus lente, le développement pourra se trouver perturbé plus longtemps et plus tard.

— *Sensibilité génétique.* — Si le fœtus paraît plus sensible qu'un individu plus âgé, c'est surtout sa sensibilité génétique qui importe dans l'apparition des anomalies du développement.

2) RÉSULTATS :

Ces notions, inspirées de GIROUD, constituent la base de toute étude embryotoxique d'une substance. Les publications qui relatent l'activité de la cortisone sur le développement embryo-fœtal sont nombreuses. Mais les espèces animales, les doses, et les moments du traitement varient avec les auteurs si bien que nous ferons d'abord une étude analytique, espèce par espèce, en essayant d'envisager un enchaînement logique dans l'action de la cortisone.

TETARDS :

Dans le cadre d'une étude des propriétés générales de la cortisone, DONNET et Coll. ont expérimenté sur les têtards. La cortisone inhibe la métamorphose et la croissance des têtards. A l'examen histologique, ils reconnaissent un hypofonctionnement thyroïdien et une absence de stimulation hypophysaire.

LAPINE :

Chez la lapine, COURRIER et COLONGE (1951), à la dose de 25 mg/jour, administrée entre le 10^e jour et le 23^e jour de la gestation, obtiennent des résorptions, des avortements et d'importantes réductions de taille chez les rares fœtus vivants qui ne survivent pas. L'action est surtout nette à partir du 15^e jour de la gestation.

DE COSTA et ABELMAN (1952), à la dose de 15 mg/jour, à partir du 15^e jour de la gestation, obtiennent 5 avortements totaux sur 6 femelles au bout de 4, 5 et 6 injections. Continuant l'expérience à la même dose, mais à des stades divers de la gestation, ils retrouvent un taux élevé de mortalité et concluent que la cortisone, à la dose de 15 mg est particulièrement nocive en fin de gestation. Administrée avant l'accouplement elle s'oppose à la conception. Mais ce fait n'est pas pour nous surprendre chez cette espèce à ovulation provoquée : DONNET et coll. ont montré, en 1960, que, chez la lapine, à la dose de 2,5 mg/kg, la cortisone inhibe la décharge des hormones gonadotropes consécutives à l'accouplement et que, par conséquent, l'ovulation n'avait pas lieu.

HOET (1953) provoque régulièrement l'interruption de la gestation en utilisant des doses de 2 mg/kg et par jour, injectées à partir du 12^e jour de la gestation.

FAINSTAT (1955), avec un traitement institué à partir du 14^e ou du 15^e jour de la gestation, à la dose de 25 à 30 mg/jour, pendant 4 jours consécutifs, obtient 17 fentes palatines sur un total de 35 embryons. La fermeture du palais de l'embryon de lapin commence à s'effectuer le 18^e jour (à 18 jours il est ouvert, à 18 jours et demi beaucoup sont fermés et à 20 jours ils sont tous fermés). Par ailleurs, FAINSTAT retrouve des résorptions, des avortements et des diminutions de poids chez les embryons.

En résumé, la lapine paraît plus sensible à la cortisone en fin de gestation, comme si son placenta devenait plus perméable à cette substance au fur et à mesure de l'évolution de la grossesse. L'effet nocif se traduit par un taux élevé de mortalité embryonnaire et périnatale. Mais on a pu obtenir des fissures palatines en injectant la cortisone à fortes doses à la période relativement courte d'évolution du palais vers sa fermeture.

RATE :

COURRIER, COLLONGE, ainsi que BACLESSE (1951), ont également expérimenté chez la rate. Les auteurs ont montré que la cortisone injectée à la rate gestante à des doses de plus de 10 mg, n'interrompt pas la grossesse, mais que la mise bas est retardée ou rendue difficile. Les fœtus sont petits et fragiles.

Il est noté, en outre, que la cortico-surrénale de ces fœtus n'est pas développée et, à l'étude histologique, les cellules de la glande sont à l'état indifférencié. Remarquant que chez les anencéphales, la cortico-surrénale est atrophiée et que l'équilibre glandulo-hormonal existe déjà chez l'embryon au moment de leur traitement cortisonique, COURRIER et COLLONGE rattachent ces faits à l'action nocive de l'hormone sur la glande qui la sécrète. La cortisone injectée à la rate porte atteinte à la cortico-surrénale de ses embryons.

A la dose de 3 mg, LEROY et DOMM (1951) n'ont pas observé d'action nocive de la cortisone sur la rate et ses fœtus, mais, administrée aux nouveau-nés témoins, elle inhibe rapidement leur croissance.

A cette même dose de 3 mg, DAVIS et PLOTE (1954) n'ont pas observé non plus d'interruption de gestation, ni de changement dans le poids des fœtus, ni de différence significative dans le nombre de jeunes et la distribution des sexes dans chaque lignée de rats traités, que la cortisone soit administrée à cette dose pendant 6 à 19 jours à partir du 4^e au 6^e jour ou du 14^e au 16^e jour de la gestation.

Mais, par la suite, les auteurs constatent une faible vitalité chez les nouveau-nés ainsi qu'un taux élevé de mortalité, surtout lorsque la cortisone est administrée pendant longtemps. A cette dose de 3 mg, les auteurs ont montré qu'il y avait diminution du poids et atrophie des cortico-surrénales avec déficit de la zone fasciculée.

En 1954, TUCHMANN-DUPLESSIS et MERCIER-PAROT, en utilisant sensiblement les mêmes doses de cortisone que COURRIER et coll., retrouvent les résultats de ces derniers. La cortisone, à la dose de 15 à 20 mg, administrée du 6^e au 9^e jour de la gestation, entraîne une diminution du poids des embryons prélevés au 20^e jour. Administrée du 6^e au 16^e jour de la gestation, à la dose de 20 mg, elle entraîne une diminution de poids des embryons au 20^e jour et une diminution de poids des nouveau-nés. Les nouveau-nés têtent normalement, mais les mères les tuent vers le 3^e ou 4^e jour de leur vie en totalité ou en partie. Ceux qui restent présentent une croissance inhibée et la survie ne dépasse pas 12 à 18 jours.

GUNBERG, en 1956, confirme ces résultats en utilisant l'hydrocortisone à la dose de 10 à 20 mg par jour, pendant 7 jours, durant la 1^{re}, 2^e ou 3^e semaine de la gestation.

Signalons que EVANS et CLINGEN pensent avoir observé une stimulation de la croissance fœtale en administrant 3 à 5 mg de cortisone pendant les derniers jours de la gestation, chez la rate.

En 1957, MERCIER-PAROT et TUCHMANN-DUPLESSIS reprennent leurs expériences.

Dans un premier temps, ils administrent la cortisone à la dose de 20 mg par jour du 6^e au 16^e jour de la gestation et pratiquent l'autopsie des rates au 20^e jour de la gestation. Ils ne trouvent que des troubles minimes : augmentation pondérale des rates traitées légèrement inférieure à celle des rates témoins, quelques nodules de résorption à côté des fœtus vivants et moyenne pondérale des embryons légèrement inférieure à celle des témoins. Ils en concluent qu'à la dose employée, la cortisone semble peu nocive, provoquant toutefois 15 à 20 % de résorption, selon les expériences, et freinant très légèrement le développement fœtal.

Dans un deuxième temps, l'expérience est poursuivie jusqu'à la mise bas et même au-delà ; ils observent alors des perturbations plus graves. La mise bas est souvent difficile et dans 28 % des cas elle est retardée de 24 à 48 heures. Les fœtus sont souvent cyanosés et meurent dans les heures qui suivent la naissance. Si les nouveau-nés n'ont un poids que 8 à 10 % inférieur à celui des témoins, ils sont d'une extrême fragilité et leur développement apparaît assez déficient. Leur survie moyenne dépasse rarement 15 jours. La majorité meurt entre le 4^e et le 10^e jour et à la fin de la 2^e semaine, la mortalité atteint 90 %. La nocivité de la cortisone peut donc se manifester parfois seulement après la naissance, malgré l'aspect apparemment normal des nouveau-nés.

Dans un troisième temps, les auteurs poussent encore plus loin leurs investigations et cherchent, en examinant les jeunes rats et les mères, à déterminer les causes de cette mortalité périnatale. A l'autopsie des nouveau-nés, ils trouvent une cortico-surrénale atrophiée. Elle est réduite de moitié et l'examen histologique montre que la zone fasciculée n'est qu'incomplètement différenciée. De plus, il y a perturbation de l'allaitement chez les mères ayant reçu un traitement à la cortisone. Si les causes des répercussions nocives tardives de la cortisonothérapie ne sont que partiellement élucidées, 2 ordres de facteurs au moins semblent intervenir : une perturbation de l'allaitement et une fragilité constitutionnelle du nouveau-né. Cette fragilité paraît en rapport, selon MERCIER-PAROT et TUCHMANN-DUPLESSIS, avec la diminution des processus de défense anti-microbienne.

WALKER et FRASER (1957) utilisent des doses bien inférieures et obtiennent une action tératogène. Les rates gestantes subissent des injections intramusculaires de doses journalières de 2,5 mg d'acétate de cortisone du 11^e au 14^e jour de la gestation. Ils obtiennent un retard de soudure de la voûte palatine, un défaut de soudure ou des fentes palatines. Les processus de fermeture du palais chez

l'embryon de rat évoluent du 14^e au 15^e jour de la gestation environ. Les injections ont donc lieu juste avant la fermeture du palais ; quant à la dose, nous voyons qu'il n'est pas nécessaire qu'elle soit forte pour déterminer une action tératogène, pourvu qu'elle soit employée à un stade sensible.

HAUMOND obtient, comme WALKER et FRASER, une action tératogène et poursuit l'expérience plus avant encore que MERCIER-PAROT et TUCHMANN-DUPLESSIS. Il retrouve les résorptions embryonnaires et une action abortive nette, plus forte dans les souches pures que chez les bâtards. La mortalité périnatale est élevée quelle que soit la dose, mais HAUMOND ne constate pas de mortalité néonatale au-delà du 2^e jour de la vie extra-utérine. Quant au poids des nouveau-nés à la naissance, il est soit augmenté, soit diminué, suivant qu'à la dose de 100 mg/kg le traitement est poursuivi pendant 5 ou 9 jours consécutifs.

L'action tératogène découverte par HAUMOND consiste en une confluence du vagin et de l'urètre chez les rates issues de mères traitées du 8^e au 16^e jour de la gestation, à une dose supérieure à 55 mg/kg et par jour. Les mâles ne présentent aucune malformation, du moins de ce type. Il y a donc déviation vers le sens mâle du sinus uro-génital de ces femelles.

Dans un deuxième temps, HAUMOND a cherché à connaître le devenir des femelles issues de mères ayant subi un traitement à la cortisone au cours de leur gestation.

De telles femelles présentent une sensibilité exagérée aux infections et chez certains sujets on voit apparaître des troubles oculaires graves, principalement de la cataracte. On note du gigantisme, plus marqué chez les mâles, et surtout des troubles de la reproduction. Ces troubles de la reproduction vont de l'infertilité à la mortalité néo-natale et aux malformations congénitales. HAUMOND parle d'action stérilisante de la cortisone, surtout marquée, comme on peut s'y attendre, dans le groupe des femelles

malformées. Certaines femelles conçoivent normalement mais résorbent leur produit. Ni les malformations observées chez les unes, ni les infections des voies génitales chez les autres n'expliquent en totalité l'ensemble des cas de stérilité observés sur de nombreuses femelles.

Les autres femelles donnent naissance à des jeunes dont le poids à la naissance est supérieur à la normale et chez lesquels la mortalité néo-natale est élevée. Certains nouveau-nés sont porteurs de malformations telles que hydrocéphalie, microphtalmie, sirène.

En regard de cet ensemble de faits, HAUMOND a pensé à la possibilité d'un trouble du métabolisme des glucides. nous savons déjà que la cortisone perturbe les métabolismes lorsqu'elle est administrée pendant longtemps. Mais ce trouble du métabolisme des glucides se retrouve-t-il chez les nouveau-nés issus de mères traitées à la cortisone ? Par des examens de glycémie à jeun et d'hyperglycémie provoquée, HAUMOND a montré qu'il y avait perturbation de la glycémie chez 75 % des animaux de première génération et chez 75 % des animaux de deuxième génération. Or, les examens n'ont été pratiqués que sur les animaux les plus sains si bien qu'il n'est pas interdit de penser, selon HAUMOND, qu'un déséquilibre glucidique, plus grave encore, est à la base ou accompagne l'ensemble des phénomènes décrits.

Il semble donc que, si l'effet néfaste de la cortisone ne se manifeste pas de suite, chez l'embryon ou le nouveau-né, souvent cet effet ne se révèle que plus tard, notamment au cours de la vie de reproduction du sujet apparemment sain. Quant à l'action tératogène, si elle est plus spectaculaire dans ses résultats, elle ne constitue qu'une partie de l'action néfaste de la cortisone administrée pendant la gestation.

SOURIS :

De nombreux auteurs ont également expérimenté chez la souris. On retrouve certains des résultats obtenus chez la lapine et chez la rate et des précisions nouvelles viennent éclairer le mécanisme d'action de la cortisone sur la gestation et ses produits.

GLAUBACH, ANTOPOL et GRAFF, en 1951, administrent la cortisone à la souris, à la dose de 2,5 mg par jour, pendant les 8 derniers jours de la gestation. Tous les fœtus meurent alors in utero. Un traitement plus tardif est compatible avec la survie des fœtus, mais entraîne une fragilité extrême des nouveau-nés.

On retrouve ainsi, comme chez la lapine et la rate, l'action abortive de la cortisone et son effet néfaste sur la survie et la croissance des nouveau-nés.

A partir de la même année, sous les noms de FRASER, de FAINSTAT, qui ont déjà expérimenté sur la lapine et la rate, et de KALTER, on trouve toute une étude, échelonnée sur 10 ans, montrant l'action de la cortisone sur la gestation de la souris et ses nouveau-nés.

Des doses relativement élevées de cortisone (5 à 15 mg/jour pendant 3 à 4 jours en milieu de gestation) administrées à la souris gestante provoquent chez elle des résorptions fœtales (FAINSTAT).

A des doses plus faibles, « infra-résorptives » (2,5 à 1,25 mg par jour, pendant 3 à 4 jours, à partir du 10^e jour de la gestation) les jeunes montrent des anomalies congénitales variées. On obtient avec régularité des fissures palatines, surtout avec des lignées particulièrement sensibles (FRASER et FAINSTAT).

Avec des doses trop faibles on n'obtient pas d'anomalies.

KALTER, en employant la dose de 2,5 mg de cortisone, administrée pendant 4 jours consécutifs, à des souris gravides, obtient des fissures palatines dans la portée traitée. Dans la descendance de ces sujets il y a disparition des fissures palatines, mais apparition de fissures labiales et KALTER souligne là l'importance du rôle du génotype dans le cas de malformations provoquées par administration de drogues tératogènes. L'action néfaste de la cortisone peut donc ne pas se borner à une anomalie immuable. La malformation peut ainsi se transmettre et évoluer au cours de la descendance des sujets.

A la liste des effets indésirables de la cortisone sur la gestation de la souris, FAINSTAT ajoute l'inversion et le prolapsus de l'utérus et du vagin. Il utilise dans son expérience 5 souches différentes de souris. Une de ces souches présente spontanément et à un taux inférieur à 1 %, l'inversion et le prolapsus de l'utérus et du vagin après l'accouchement. Or, il se trouve qu'après traitement à la cortisone des mères issues de cette souche, l'anomalie s'extériorise dans 33 % des cas. Chez les autres femelles qui proviennent de souche ne présentant pas cette anomalie, on ne retrouve que des fissures palatines. Tout se passe comme si la cortisone favorisait l'éclosion des vices cachés...

Mais dans tous ces cas, pour INGLE comme pour FAINSTAT, on peut évoquer l'action catabolique du cortex surrénal pour expliquer les accidents sur de tels tissus. La dose de cortisone de 0,625 mg par jour, pendant 4 jours, à partir du 10^e jour ou du 13^e jour de la gestation, est insuffisante pour provoquer des fissures palatines. Des doses doubles ou plus fortes encore, appliquées dans les mêmes conditions, font apparaître un pourcentage élevé de fissures palatines, mais sans pour cela que le pourcentage augmente avec la dose.

KALTER, dans son étude sur l'action tératogène du régime hypocalorique associé à de petites doses de corti-

sone, emploie des doses semblables à celles employées par FAINSTAT et retrouve des résultats analogues, du moins en ce qui concerne les fissures palatines.

A la dose de 0,5 mg/jour, pendant 4 jours consécutifs, à partir de 11 jours 1/3 depuis le début de la gestation, on trouve 1,4 % de fissures palatines, tandis qu'à la dose de 1 mg, appliquée dans les mêmes conditions le taux s'élève à 12 %.

On sait par ailleurs que le régime restrictif de 2,5 g de nourriture par jour, pendant 5 jours consécutifs, à partir du 10^e jour 1/3 après la conception produit 5,6 % de fissures palatines.

Si, en plus de l'administration de cortisone dans les conditions fixées ci-dessous, on soumet les souris au régime restrictif précédemment décrit, on voit le pourcentage de fissures palatines devenir 5,3 fois plus élevé dans le premier cas (dose de 0,5 mg par jour) et 2,9 fois plus grand dans le deuxième cas (dose de 1 mg par jour).

Il semble donc que, si les petites doses de cortisone n'ont qu'une incidence négligeable sur l'apparition de malformations, elles sensibilisent davantage le système materno-fœtal aux circonstances embryopathogéniques concomitantes, que ne le font des doses plus fortes.

En résumé, et chez les mammifères, nous avons pu trouver à travers les différentes expérimentations une liste importante de méfaits causés par la cortisone sur la gestation et ses produits. Nous avons retrouvé les notions classiques de doses et de moment d'application, ainsi que de sensibilité génétique des individus. Nous avons vu qu'il était parfois nécessaire de poursuivre l'expérience le plus loin possible et de suivre les nouveaux sujets dans leur vie et jusque dans leur descendance. Nous avons vu également combien le « milieu » était important et combien grande peut être la synergie d'action entre 2 facteurs téra-

togènes de peu d'incidence lorsqu'on les associait ensemble. Il faut tenir compte chez la même espèce de tous ces facteurs et peut-être d'autres encore, pour avoir des résultats concordants lorsqu'on veut étudier une substance tératogène.

OISEAUX :

Chez les oiseaux, la bibliographie est importante et nous ne saurions citer ici tous les travaux relatifs à l'action de la cortisone sur la morphogenèse de l'embryon de poulet. Nous nous en tiendrons essentiellement à l'important travail de MOSCONA et KARNOFSKY, ainsi qu'à ceux de DAMS, LAPRAS, FLORIO et BARONE qui s'inscrivent à la suite des travaux précédents et qui viennent apporter de nouveaux faits.

MOSCONA et KARNOFSKY (1960) utilisent la cortisone à des doses uniques de 1 à 2 mg par œuf à différents stades du développement embryonnaire. En plus d'une inhibition de la croissance et d'une diminution constante de poids des embryons, différents modes de réponse sont observés et les auteurs identifient deux syndromes distincts.

Le syndrome I groupe les embryons traités du 3^e au 5^e jour. Ces embryons examinés du 14^e au 18^e jour de l'incubation sont de taille inférieure et sont moins lourds que les témoins. Par ailleurs on note des troubles morphologiques portant sur le bec, les extrémités et la paroi ventrale du corps. Les malformations du bec sont représentées par le colobome facial combiné avec la fissure palatine et occasionnellement par un bec légèrement raccourci. Les extrémités montrent un humérus et un fémur petits, typiquement courbés, avec une protubérance médiane. Enfin, la paroi ventrale du corps présente un défaut de soudure avec, comme conséquence, de la célosomie.

Le syndrome II groupe les embryons traités du 5^e au 8^e jour du développement. Les embryons sont alors plus

sévèrement rapetissés que ceux du syndrome I. Comme dans le syndrome I, on note également de la célosomie. Elle est partielle ou totale selon le moment du traitement à la cortisone, les parois ventrales de l'embryon de poulet se ferment, dans des conditions normales, durant le 7^e et le 8^e jour de l'incubation.

Chez les embryons traités au 8^e jour d'incubation, la soudure s'effectue en région thoracique, tandis que la paroi abdominale reste ouverte et que les viscères sont extériorisés.

Par contre, chez les embryons traités du 6^e au 7^e jour, la soudure de la paroi ventrale du corps fait entièrement défaut et les viscères thoraciques et abdominaux se développent à l'extérieur.

Les troubles affectant les yeux caractérisent, entre autres, ce syndrome II. Les globes oculaires sont disproportionnellement larges, tandis que les paupières et la membrane nicticante sont souvent freinées dans leur développement, en totalité ou en partie. Là encore, comme les paupières de l'embryon de poulet commencent à se développer le 7^e jour, ainsi que les plis du tégument autour des yeux, c'est chez les embryons traités le 6^e jour de l'incubation que ce défaut de développement se montre le plus accentué.

Le tégument et ses dérivés entrent également dans ce syndrome. La peau des embryons traités est pâle, jaunâtre et fréquemment œdémateuse. Mais surtout, il y a inhibition du développement des plumes. Les ébauches de plumes apparaissent sur la ligne médiane du dos de l'embryon normal le 6^e jour de son développement et à partir de ce moment il en apparaît d'autres de chaque côté des premières. On comprend alors que le traitement du 6^e jour élimine complètement la formation des plumes, tandis que pour des traitements plus tardifs on voit un nombre de plus en plus grand de traces de plumes, alors rabougries, anormales.

Il en est de même pour les écailles et les griffes. Elles commencent leur développement chez l'embryon à partir du 11^e jour, si bien que, dans ce syndrome II, la cortisone administrée entre le 6^e jour et le 8^e jour du développement empêche, en beaucoup de circonstances, la formation des ébauches de telles structures.

La cortisone affecte aussi d'une façon frappante le squelette. L'ossification de divers os endochondraux et membraneux est retardée chez les uns, empêchée chez les autres. C'est ainsi que l'on note un maxillaire supérieur raccourci, une absence d'ossification des rudiments des os membraneux du sommet de la calotte crânienne, un retard d'ossification endochondrale des extrémités, pouvant aller jusqu'à la disparition complète des phalanges distales.

Enfin, pour le sternum, dans ce syndrome II, on retrouve l'importance du moment d'administration de la cortisone que l'on a déjà clairement entrevu au sujet des plumes, du colobome, de la célosomie. Le sternum commence son développement par une paire d'ébauches qui se soudent ultérieurement. Cette évolution s'opère du 6^e jour au 11^e jour et la soudure débute le 8^e jour en région antérieure pour se terminer le 11^e jour. Lorsque la cortisone est administrée vers le 8^e jour du développement, la soudure des plaques sternales se voit en région antérieure, tandis que lorsqu'elle est administrée vers le 6^e jour, le défaut de soudure est total.

Dans cette étude analytique des malformations obtenues, nous voyons l'importance que revêt le moment d'administration de la cortisone. Différents modes de réponse sont observés. Chaque système de l'embryon semble atteindre un degré d'accord maximum et spécifique à la cortisone aux différentes périodes de développement.

Mais, non seulement le moment d'administration de la cortisone est important, mais aussi la voie d'introduction. La cortisone est rapidement absorbée à travers la mem-

brane chorio-allantoïdienne et agit alors rapidement sur les embryons. Injectée dans le sac vitellin, elle est absorbée plus lentement, si bien que MOSCONA et KARNOFSKY ont utilisé la voie chorio-allantoïdienne pour obtenir un effet rapide de la cortisone et ainsi produire des effets aigus sur l'embryon en relation avec le moment du traitement.

On ne sait pas quel est le mode d'action de la cortisone vis-à-vis du développement embryonnaire, mais, à travers les faits observés, MOSCONA et KARNOFSKY évoquent l'existence d'un effet direct de la cortisone sur les tissus susceptibles, et d'effets indirects qui se manifestent à travers le développement du système endocrinien et par un défaut de nutrition dû à des troubles dans le développement des membranes embryonnaires.

Faisant transition entre les travaux de MOSCONA et KARNOFSKY, et ceux de DAMS, LAPRAS, FLORIO et BARONE, on trouve ceux de DONNET et STAHL. Ces auteurs utilisent des doses de 1/50 mg et de 1/25 mg de cortisone sous un volume de 1/10 ml. Les injections sont faites du 4^e jour au 20^e jour de l'incubation et les embryons sont examinés 5 jours après l'injection pour les œufs inoculés, jusqu'au 12^e jour de l'incubation. Les autres œufs sont ouverts et examinés à terme. Ces auteurs retrouvent pour les injections faites jusqu'au 12^e jour, un effet léthal constant, de la célosomie, une infiltration œdémateuse des téguments, des troubles de développement, des ébauches de plumes et de l'hypotrophie. Du 12^e au 16^e jour, ils enregistrent des morts au stade terminal, une taille et un poids diminués, ainsi qu'une faiblesse de la paroi ventrale du corps. Au-delà du 17^e jour d'incubation, les auteurs n'enregistrent aucune anomalie.

DAMS, LAPRAS, FLORIO et BARONE utilisent des doses de 1/20 mg qu'ils inoculent par voie intra-allantoïdienne au 11^e ou au 12^e jour de l'incubation, c'est-à-dire à un moment où l'injection de cortisone est encore suivie de malformations, mais de malformations minimes compatibles avec

la survie de certains individus. Les auteurs enregistrent un retard du développement, une mortalité importante, ainsi que différentes lésions morphologiques et tégumentaires, comparables à celles décrites par MOSCONA et KARNOFSKY et qui peuvent s'inscrire à la suite de leur « syndrome cortisone II ». En particulier et comme on peut s'y attendre, ces malformations affectent les téguments : il y a une absence limitée d'écailles sur les pattes et le duvet est court et granuleux.

Après un retard à l'éclosion de 24 à 48 heures, plusieurs poussins sont nés, mais il n'y eut qu'un seul survivant. Dans un deuxième temps de l'expérience, DAMS, LAPRAS, FLORIO et BARONE ont cherché à connaître le pouvoir reproducteur et la descendance de ce sujet. Au fur et à mesure de l'incubation des œufs issus du croisement du sujet anormal, devenu coq, et de poules réputées normales, diverses anomalies sont constatées. Elles apparaissent tout au long de l'incubation, et l'on retrouve, en gros, tout l'éventail d'anomalies décrites par MOSCONA et KARNOFSKY, aussi bien dans leur « syndrome I » que dans leur « syndrome II ».

Des travaux qui envisagent les développements de tous ordres relatifs à ces faits expérimentaux sont actuellement en cours à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon. Nous nous bornerons à souligner que les méfaits de la cortisone se retrouvent non seulement chez le poussin directement soumis à son action, mais encore et sous des formes bien différentes dans toute sa descendance.

En résumé, chez les oiseaux, nous avons trouvé tout un éventail de malformations qui dépendent surtout du moment du traitement cortisonique. Mais, en plus, nous retrouvons des malformations dans la descendance des sujets traités, fait que nous avons déjà rencontré chez la rate et la souris.

Il apparaît que l'effet néfaste de la cortisone n'est pas immuable, mais qu'il peut encore se manifester sous des formes imprévisibles dans la descendance des embryons traités.

TROISIEME PARTIE

ACTION DE L'ACETATE DE DELTA-HYDROCORTISONE SUR LE DEVELOPPEMENT DE L'EMBRYON DE POULET

L'expérimentation qui nous a été confiée s'inscrit dans le cadre du travail entrepris à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon. Elle a pour but de confirmer les résultats obtenus, et de chercher à obtenir, issus d'œufs traités par la cortisone, des poussins vivants et viables indispensables à la poursuite des recherches.

A) Expérimentation :

PROTOCOLE :

Nous disposons d'œufs en provenance d'un élevage fermier comportant des pondeuses et des coqs issus d'un croisement de « Bresse blanches », de poules à « cou-nu » et de poules « Cornish ».

Un millier d'œufs en provenance de cette souche et mis en incubation ont été suivis.

- Le taux moyen de fécondité s'est élevé à 85 %.
- Le taux d'éclosion à 80 %.
- Le nombre de poussins anormaux a été de 12/1000 œufs.

Nous nous proposons de tester l'action de l'acétate de delta-hydrocortisone sur le développement de l'embryon de poulet issu de tels œufs. Nous choisissons comme moment d'injection une période allant du 10^e jour au 13^e jour d'incubation, car c'est celle qui correspond le mieux au but que nous nous sommes tracé, à savoir obtenir des malformations minimales sur des poussins vivants et viables.

PRINCIPE :

Le produit utilisé est une suspension d'acétate de delta hydrocortisone cristallisée * (A.H.C.) dans un soluté dispersif composé d'alcool benzylique.

La dose employée est une dose unique de 1/20 de mg d'A.H.C. sous un volume de 1/10 de ml que l'on obtient par dilution de la suspension mère dans le liquide de Earle.

Il y a donc lieu pour confirmer l'action spécifique de l'acétate de delta hydrocortisone de tester séparément et dans les mêmes conditions, l'action du liquide de Earle ainsi que celle du soluté dispersif avant d'utiliser la solution proposée.

MÉTHODE :

Les œufs sont portés à l'incubation et soumis tous les jours au mirage. On rejette les œufs qui se révèlent non fécondés, ou qui se comportent comme tels, ainsi que ceux

* = Acétate de Prednisolone - Hydrocortancyl N.D.

qui ne survivent pas aux deux premières phases critiques de l'incubation. Ces phases critiques sont au nombre de quatre (MAZUY 1957). La première se situe le premier jour de l'incubation ; elle est créée par des conditions externes défavorables de température, d'agitation ou de chocs. La deuxième se situe le 6^e jour et correspond à la mise en place du réseau allantoïdien. La troisième, le 19^e jour, correspond à la mise en place de la respiration pulmonaire. L'éclosion enfin, de par les mauvaises positions de l'embryon à l'intérieur de la coquille, constitue la quatrième et dernière phase critique de l'incubation.

Ayant éliminé tous les embryons morts, nous nous proposons de réaliser nos expériences sur les œufs du 10^e au 13^e jour de l'incubation.

Ainsi, plusieurs séries d'œufs sont constituées qui recevront soit le liquide de Earle *, soit le soluté dispersif, soit l'ensemble des deux (liquide de Earle + soluté dispersif), soit enfin la solution complète (liquide de Earle, soluté dispersif et acétate de delta-hydrocortisone).

TECHNIQUE :

Préparations des solutions

L'hydrocortancyl (N.D.) utilisé est dosé à 125 mg pour 5 ml, soit 25 mg d'acétate de deltahydrocortisone pour 1 ml. Un ml d'hydrocortancyl est dilué dans 49 ml de liquide de Earle, si bien que 1 ml de la solution contient 1/25 mg d'acétate de delta-hydrocortisone.

Nous injectons 1/10 ml de cette solution, soit 1/20 mg de delta-hydrocortisone.

(*) Compositions du liquide de Earle (solution saline physiologique) Clna 6,8 ; Clk 0,4 ; Ca Cl2 0,2 ; So 4 mg 0,1 ; So 4 mg 7 H2 O 0,20 ; Po4 Na H2 0,125 ; Co 3 H Na 2,2 ; glucose 1 ; Rouge de Phénol 0,02.

Le soluté dispersif contenu dans l'hydrocortancyl a été aimablement mis à notre disposition par les Laboratoires ROUSSEL. Il titre 0,9 ml d'alcool benzylique dans 100 ml de soluté aqueux. Nous injectons à une autre série dite « œufs témoins » 1/10 ml de soluté. La même chose est réalisée avec 1/10 de ml de liquide de Earle et enfin, avec l'ensemble des deux, un ml de soluté dispersif étant dilué dans 49 ml de liquide de Earle.

Technique d'injection :

Les injections sont faites par voie intra-allantoïdienne selon la technique d'injection directe proposée par LÉPINE et SOHIER. Par mirage, on repère et on marque au crayon le sommet de la chambre à air, et un point voisin de l'embryon, suffisamment écarté des vaisseaux qui s'y rendent. On prend ainsi toute précaution pour que les injections se fassent bien dans l'allantoïde et que l'aiguille ne touche aucun point sensible de l'embryon ou de ses annexes.

A l'aide d'une fraise de dentiste, on perce un orifice au niveau de chaque point d'impact marqué sur l'œuf. Au niveau de la chambre à air, la coquille et la membrane coquillière sont percées, tandis qu'au niveau de l'embryon, la coquille seule est intéressée par la fraise. L'orifice pratiqué au niveau de la chambre à air a pour but d'éviter toute surpression qui pourrait avoir lieu au moment de l'injection. L'autre orifice permet d'implanter l'aiguille à travers la membrane coquillière dans l'allantoïde.

La seringue utilisée est une seringue à insuline, montée avec des aiguilles 15-4/10. L'injection est poussée lentement dans l'allantoïde, puis on referme les orifices à l'aide de paraffine.

Les œufs sont remis à l'incubateur, mirés tous les jours et les embryons reconnus morts sont prélevés, examinés et conservés en totalité ou en partie dans le formol neutre à

10 %. Les poussins issus de l'éclosion sont examinés et élevés sous « éleveuse artificielle ».

B) Résultats :

Les résultats seront commentés par ailleurs. Il ne s'agit à présent que de rendre compte des faits expérimentaux.

— *Liquide de Earle*. — Le liquide de Earle a fait l'objet d'une série expérimentale portant sur 26 œufs, traités au 11^e jour de l'incubation avec 1/10 ml du produit. Dix-sept poussins sont nés apparemment normaux. Neuf autres sont morts en fin d'incubation (mortalité en coquille). Aucun ne portait de malformations externes ou internes.

— *Soluté dispersif*. — Une série de 8 œufs fut injectée au 11^e jour de l'incubation avec 1/10 ml du produit. Cinq poussins sont normaux, sauf un présentant une légère exomphalie. Trois sont morts en coquille, apparemment normaux.

— *Soluté dispersif + liquide de Earle*. — (1 ml de soluté dispersif pour 49 ml de liquide de Earle) Neuf œufs firent l'objet de ce test. Ils subirent une injection de 1/10 de ml de la solution au 11^e jour de l'incubation :

- Trois poussins sont nés normaux ;
- Un poussin, né exomphale est mort 48 heures après éclosion ;
- Trois autres sont morts en coquille, sans lésions apparentes ;
- Deux embryons, enfin, sont morts 3 et 8 jours après l'injection. Ils ne portaient pas de malformation embryonnaire, mais montraient des pétéchies et des territoires congestionnés, si bien qu'on peut penser à une infection à partir du point d'inoculation.

Les poussins vivants issus de chacune de ces trois séries expérimentales furent placés sous « couveuse artificielle », puis élevés dans les conditions naturelles d'une basse-cour. Ils ont toujours montré une croissance et un comportement normal.

— *Hydrocortancyl (N.D.) dans le liquide de Earle.* — (Un ml d'hydrocortancyl dans 49 ml de liquide de Earle).

L'acétate de delta-hydrocortisone a fait l'objet de trois séries expérimentales distinctes. La dose a toujours été une dose unique de 1/20 mg de delta-hydrocortisone sous un volume de 1/10 ml, mais le moment d'injection était variable tout en restant voisin du 12^e jour d'incubation.

1° *Embryons âgés de 10 jours :*

Des 9 embryons traités avec l'acétate de delta-hydrocortisone à ce moment du développement, il n'y eut aucun survivant. La mortalité a lieu en fin d'incubation. Trois embryons sont morts le 21^e jour de l'incubation. Cinq autres sont morts deux jours après la fin théorique de l'incubation. Un seul a été trouvé mort 5 jours après l'injection. Il présentait des lésions d'œdème très importantes, des yeux proéminents et un défaut de soudure des lames ventrales du corps (célosomie partielle).

Mis à part cet embryon mort prématurément, les malformations rencontrées sur l'ensemble des 8 autres embryons affectent le duvet, les écailles des pattes et l'extrémité du bec.

Le duvet est court, rabougri, granuleux. Cette anomalie se rencontre chez tous les embryons, mais est beaucoup plus marquée chez les poussins à cou nu.

Les écailles des pattes sont en grande partie absentes et là encore, le phénomène est beaucoup plus important chez les poussins à cou nu.

Sur le bec, on note un diamant peu marqué et cela explique peut-être la mortalité en fin d'incubation, le poussin étant alors incapable de percer sa coquille.

2° Embryons âgés de 11 jours :

La même expérience a été réalisée sur un lot de 18 œufs au 11^e jour de l'incubation. Nous avons obtenu 6 naissances, 4 à la date normale et 2 avec 24 heures de retard. Quatre embryons sont morts prématurément et présentaient des lésions œdémateuses, de congestion et d'hémorragie. Enfin, 8 embryons sont morts le 21^e jour de l'incubation.

A part les embryons morts prématurément, l'ensemble des embryons morts en coquille et des poussins vivants présentaient les mêmes types de lésions. Elles se traduisent par un manque partiel d'écailles des pattes pouvant aller jusqu'à une absence totale chez les poussins à cou nu.

Le duvet est court et granuleux et de façon beaucoup plus accusée encore chez les poussins à cou nu. Mais on ne peut pas noter de différences significatives quant à l'étendue et l'intensité des lésions entre le lot d'embryons du 10^e jour et celui du 11^e jour.

Par ailleurs, les embryons parvenus à termes de ces 2 lots expérimentaux se sont toujours montrés d'une taille inférieure à celle des embryons témoins du même âge et l'incubation a souvent dû être prolongée d'un jour ou deux pour obtenir des éclosions (figure ci-contre).



Poussin témoin (à gauche) et poussin né après injection à l'œuf embryonné de 11 jours d'une solution d'acétate de delta-hydrocortancyl. Noter la taille et le poids inférieurs à la normale et les anomalies du développement des phanères.

3° Embryons âgés de 12 jours et demi :

Treize œufs faisant partie de ce lot donnent naissance le 21^e jour de l'incubation à 8 poussins dont l'un, incapable de se déplacer meurt deux jours après. Les cinq autres embryons meurent en fin d'incubation.

Les anomalies tégumentaires rencontrées dans les lots du 10^e au 11^e jour se retrouvent ici mais de façon beaucoup plus discrète. Le manque d'écailles n'est souvent que très limité et le duvet est à peine plus court que chez les témoins.

C) Discussion des résultats :

Sur les 40 œufs soumis à l'action de l'acétate de delta-hydrocortisone, il ne fut pas possible d'obtenir un poussin qui ne soit pas porteur d'anomalies.

La dose employée, qui est au moins 20 fois inférieure à celle de MOSCONA et KARNOFSKY, apparaît comme suffisante pour provoquer des lésions. C'est la dose de 1 mg/kg employée normalement chez l'homme et rapportée à un œuf de 50 g. Mais cette dose unique de 1/20 de mg, capable d'engendrer mortalité et malformations, permet dans certains cas d'obtenir des anormaux vivants et viables et, par conséquent, d'en étudier la descendance.

Cette dose, injectée dans la vésicule allantoïdienne, au 10^e jour de l'incubation détermine la mortalité de tous les embryons. Au fur et à mesure que l'on s'éloigne de ce 10^e jour vers la fin de l'incubation, on voit le taux de mortalité décroître. C'est ainsi que le taux de survivants est voisin de 1 sur 3 le 11^e jour pour dépasser 1 sur 2, lors de l'injection à 12 jours et demi.

La mortalité a surtout lieu en fin d'incubation et les embryons sont alors tous atteints par des malformations identiques affectant la taille et les phanères. Cependant, nous avons enregistré des mortalités en cours d'incubation, surtout chez les embryons du 11^e jour, comme s'il y avait un pic de toxicité à la cortisone à ce moment du développement. Les embryons sont alors congestionnés et présentent des pétéchiies sur les organes internes et les enveloppes, ainsi que des lésions d'œdème et d'hémorragies cutanées.

Quant aux lésions des phanères qui apparaissent chez tous les embryons qui parviennent en fin d'incubation ou chez les poussins nés, il faut faire une différence entre celles qui intéressent le duvet et celles qui intéressent les écailles des pattes.

Les lésions du duvet, telles que nous les avons décrites, s'amoindrissent en étendue et en intensité au fur et à mesure que les lots sont traités plus tardivement. Par contre, les écailles des pattes ne sont pas davantage présentes dans le lot du 11^e jour que dans celui du 10^e jour. Cela se comprend, car les ébauches de telles structures ne commencent leur développement qu'à partir du 11^e jour. En revanche, les embryons traités à 12 jour 1/2 ne montrent qu'une absence partielle d'écailles, limitée souvent à quelques doigts.

A l'intérieur d'un même lot, il est clairement apparu que les embryons « à cou nu » étaient toujours plus sérieusement atteints que les autres. Nous retrouvons chez les oiseaux la notion de sensibilité génétique des individus. Chez les poulets, elle se traduit du moins par une faculté plus grande des embryons « à cou nu » d'extérioriser les lésions des phanères sous l'action d'un traitement cortisonique.

Les poussins vivants issus de ces expériences ont été conservés de façon à réaliser le deuxième temps de l'expérience : Chercher à connaître le pouvoir reproducteur et la descendance de ces individus (Thèse FEBVRE, à paraître 1966).

CONCLUSIONS

A côté de l'hérédité et des substances chimiques, toute une série de facteurs intervient dans la genèse des malformations. Les déséquilibres alimentaires, les infections, les actions physiques, les conditions locales du développement de l'œuf peuvent être autant de facteurs tératogènes.

L'œuf nous est apparu comme un tout que l'on peut tenir aisément en dehors de l'action de facteurs tératogènes externes, hormis l'introduction de la substance chimique que l'on veut étudier. C'est un matériel peu encombrant et peu onéreux qui permet un travail sur une grande échelle. C'est ainsi que chez les oiseaux, on peut dresser un large bilan de l'action de la cortisone tout au long du développement embryonnaire, la susceptibilité des cellules apparaissant et disparaissant telle une série régulière.

Le système materno-fœtal des mammifères est d'une complexité plus grande. Derrière sa barrière placentaire, plus ou moins perméable selon l'état de la mère et le moment de la gestation, l'œuf peut différemment réagir à l'agression externe, selon la susceptibilité même de la mère à cette agression et selon la coexistence de facteurs tératogènes externes, même de peu d'importance.

De ce fait, il est plus difficile chez les mammifères, de présenter un bilan complet de l'action de la cortisone

sur la gestation et ses produits. Néanmoins, à travers toutes les publications un certain nombre de faits apparaissent, qui semblent confirmer en partie la liste des effets indésirables de la cortisone relevés chez les oiseaux.

D'une façon générale, la cortisone présente chez les mammifères de laboratoire, une action toxique vis-à-vis des embryons, créant des résorptions fœtales, des avortements et de la mortalité in utero. Elle a une action freinatrice sur la croissance, les embryons étant toujours d'une taille et d'un poids inférieurs à la normale. Enfin, elle présente une action tératogène nette qui se traduit, au moment des processus morphogénétiques, par des malformations vraies, ou au moment des processus de croissance banale, par des altérations tissulaires, parfois compatibles avec la vie.

Mais l'effet néfaste de la cortisone ne disparaît pas après s'être extériorisé. Il persiste sous une forme invisible et paraît se manifester dans la descendance des sujets atteints.

Malgré l'ampleur de l'expérimentation, il n'est pas permis d'appliquer les résultats obtenus chez l'animal à l'homme, car ce qui est vrai dans une espèce peut ne pas l'être dans l'autre. Dans l'espèce humaine, seule une longue et difficile enquête tératologique est susceptible d'éclairer le problème. Nous nous contenterons avec DUCHESNAY de conclure à la prudence.

Vu : Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire :
F. FLORIO.

Vu : Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire :
F. FLORIO.

Vu : Le Doyen : Vu ; Le Président de Thèse :
F. CIER. J.-M. ROBERT.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 25 novembre 1965.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

1. AGARWAL (J.-P.), MONGA (J.-N.). — Teratogenic and anti-teratogenic action of cortisone acetate : a preliminary report. *Ind. J. Med. Res.* (1958), **46**, 647.
2. ANCEL (P.). — La chimio-tératogénèse chez les Vertébrés. Doin, Paris (1950).
3. BAXTER (H.), FRASER (F.-C.). — Production of congenital defects in offspring of female mice treated with cortisone. *Mc Gill M.J.* (1950), **19**, 245-249.
4. BRET (A.-J.). — Cortisone et grossesse. *Rev. franç. gyn. obst.* (1958), **53**, 855.
5. BRET (A.-J.), BARDIAUX (M.). — De l'utilisation de la cortisone en obstétrique et en gynécologie. *Sem. Hôp.* (1955), **31**, 727.
6. BRET (A.-J.), BARDIAUX (M.), HILBERT (J.). — La cortisone en gynécologie. *Ann. Endocrinol.* (1955), **16**, 595.
7. BRET (A.-J.), BARDIAUX (M.), HILBERT (J.). — La cortisone au cours de la grossesse. *Ann. Endocrinol.* (1955), **16**, 613.
8. BROWN (E.-E.). — Congenital anomalies and cortisone. *J. Am. Med. Assoc.* (1952), **148**, 1051.
9. CLARK (K.-H.). — Histological investigation of cortisone induced cleft palate in mice. *Genetics* (1956), **41**, 637-638.
10. COURRIER (R.), COLONGE (A.). — Cortisone et gestation chez la lapine. *C.R. Acad. Sci.* (1951), **232**, 1164-1166.
11. COURRIER (R.), COLONGE (A.), BACLESSE (M.). — Action de la cortisone administrée à la mère sur la surrénale de fœtus de rat. *C.R. Acad. Sci.* (1951), **233**, 333-336.

12. CUNY (G.-C.). — Contribution à l'étude de l'action tératogène de quelques hormones. *Thèse Méd.*, Strasbourg (1958).
13. DAMS (R.), LAPRAS (M.), FLORIO (R.), BARONE (R.). — Malformations transmises par un coq issu d'un œuf ayant subi une injection d'acétate de delta-hydrocortisone (Première note). *Bull. Soc. Sci. Vét. et Méd. comparée*, Lyon (1963), 65, 219-226.
14. DAMS (R.), LAPRAS (M.), FLORIO (R.), BARONE (R.). — Sur les malformations consécutives à l'injection d'acétate de delta-hydrocortisone à l'œuf de poule embryonné et sur leur transmission par un unique survivant. *C.R. Soc. Biol.* (1964), 158, 740.
15. DAMS (R.), LAPRAS (M.), FLORIO (R.), BARONE (R.). — Malformations transmises par un coq issu d'un œuf ayant reçu une injection d'acétate de delta-hydrocortisone (Deuxième note). *Bull. Soc. Sci. Vét. et Méd. comparée*, Lyon (1965), 67, 1.
16. DAVIS (M.-E.), PLOTZ (E.-J.). — Effects of cortisone acetate on intact and adrenalectomized rats during pregnancy. *Endocrinology* (1954), 54, 384-395.
17. DE COSTA (E.-J.), ABELMAN (M.-A.). — Cortisone and pregnancy. An experimental and chemical study of the effects of cortisone on gestation. *Amer. J. Obs. and Gynec.* (1952), 64, 746-767.
18. DOMM (L.-V.), LEROY (P.). — Effect of cortisone on Rat fetuses. *J. Dent. Res.* (1951), 30, 488-489.
19. DONNET (V.), CHEVALIER (J.-M.), DUFLLOT (J.-C.) et JACQUIN (M.). — Action de la cortisone sur l'appareil génital femelle. II : Animaux à ovulation provoquée (lapine). *C.R. Soc. Biol.* (1960), 154, 1028.
20. DONNET (V.), CHEVALIER (J.-M.) et PRUNEYRE (A.). — Action de la cortisone sur la métamorphose et la croissance des têtards et la germination de certains végétaux. *C.R. Soc. Biol.* (1960), 154, 1451.
21. DONNET (V.), STAHL (A.) et coll. — Action de la cortisone sur la morphogénèse de l'embryon de poulet. *C.R. Soc. Biol.* (1961), 155, 1333-1335.
22. DUCHESNAY (G.). — Le risque thérapeutique. Doin, Paris (1954).

23. DUMONT (M.). — L'utilisation de la cortisone en obstétrique. *Lyon Méd.* (1957), 197, 25.
24. EVANS (H.-J.), CLINGEN (G.). — Effects of cortisone acetate on Rat feti. *Anat. Rec.* (1953), 117, 624.
25. FAINSTAT (T.-D.). — Effects of the administration of cortisone during pregnancy on mice and their offspring. *M. Sc. Thesis Mc Gill-Univ.* (1951).
26. FAINSTAT (T.-D.). — Cortisone induced congenital cleft palate in rabbits. *Endocrinology* (1954), 55, 502-508.
27. FAINSTAT (T.-D.). — Cortisone induced prolapse and inversion of the uterus in mice. *Am. J. Obst. and Gyn.* (1958), 76, 53-55.
28. FAVRE-TISSOT (M.). — Médication psychotrope et anomalies du développement embryo-fœtal. *Thèse Doct. Méd.*, Lyon (1963).
29. FAVRE-TISSOT (M.), BROUSSELE (P.), ROBERT (J.-M.), DUMONT (L.). — Psychopharmacologie et tératogénèse : bilan d'une première enquête clinique. *Ann. Méd. psych.* (1964), 1, 389-400.
30. FAVRE-TISSOT (M.), DELATOUR (P.). — Psychopharmacologie et tératogénèse à propos du disulfirame : essai expérimental. *Ann. Méd. Psych.* (1965), 1, 735-740.
31. FLORIO (R.). — Des substances tératogènes et des tribulations de l'expert toxicologue. *Lyon Pharmaceutique* (1964), 15, 139-190.
32. FRASER (F.-C.). — Experimental production of congenital anomalies. *Canada Med. Assoc. J.* (1951), 64, 270.
33. FRASER (F.-C.), FAINSTAT (T.-D.). — Production of congenital defects in the offspring of pregnant mice treated with cortisone. *Pediatrics* (1951), 8, 527.
34. FRASER (F.-C.), FAINSTAT (T.-D.). — Causes of congenital defects. *Am. J. Dis. Child.* (1951), 82, 593.
35. FRASER (F.-C.), FAINSTAT (T.-D.), KALTER (H.). — The experimental production of congenital defects with particular reference to cleft palate. *Et. Neonat.* (1953), 2, 43-54.
36. FRASER (F.-C.), KALTER (H.), WALKER (B.-E.), FAINSTAT (T.-D.). — The experimental production of cleft palate with cortisone and other hormones. *J. Cell. Comp. Physiol. U.S.A.* (1954), 43, supp. 1, 237-259.

37. GIROUD (A.). — Les malformations congénitales et leurs causes. *Biol. Méd.* (1955), 44, 524.
38. GLAUBACH (S.). — Effect of excessive doses of cortisone, A.C.T.H. and prolactine in pregnant and nursing mice. *J. Mount Sinai Hop.* (1952), 19, 84-90.
39. GLAUBACH (S.), ANTOPOL (W.), GRAFF (S.). — Excessive doses of cortisone in pregnant mice. Effect on developpment and survival of the foetus and newborn, and on the maternal breast tissue. *Bull. New-York Acad. Med.* (1951), 27, 398.
40. GOLDSMITH (E.-D.), ROSS (L.). — A histochemical and histological study of effects of cortisone on the lower incisors of the foetal and postnatal rats. *Acta Endocrinol.* (1956), 22, 23-41.
41. GUEGEN (J.). — Influence de la thérapeutique cortisonique administrée à la mère, durant la grossesse, sur l'état de son enfant à la naissance. *Presse Médicale* (1962), 70, 51, 2441-2442.
42. GUILBEAU (J.-A.). — Effect of cortisone on the foetus. *Amer. J. Obst. Gyn.* (1952), 64, 712.
43. GUILBEAU (J.-A.). — Effects of cortisone on the foetus. *Am. J. Obst. Gyn.* (1953), 65, 227.
44. GUNBERT (D.-L.). — Some effects of hydrocortisone administered to pregnant rats. *Anat. Rec.* (1956), 124, 299.
45. GUNBERT (D.-L.). — Some effects of exogenous hydrocortisone in pregnancy in the rat. *Anat. Rec.* (1957), 129, 133.
46. HARRIS (J.-W.-S.). — Oligohydramnios and cortisone induced cleft palate. *Nature* (1964), 203, 533-534.
47. HARRIS (J.-W.-S.), ROSS (P.). — Cortisone therapy in early pregnancy : relation to cleft palate. *The Lancet* (1956), 270, 1045-1047.
48. HARRY (W.), LYNDON, PEER, WILLIAM (G.-B.). — Cortisone malformations. *Biol. Neonat.* (1961), 3, 36 à 38.
49. HAUMONT (N.). — Effet de la cortisone administrée pendant la gestation. *Ann. Endocr.* (1958), 19, 442-445.
50. HOET (P.-L.). — Cortisone and placental glycogen in the rabbits. *J. Physiol.* (1953), 120, 68 P.

51. HOTTINGER (A.). — Insuffisance cortico-surrénale chez le nouveau-né de mère traitée par la cortisone. *Ann. Péd.* (1961), (Suppl. Sem. Hôp. Paris), 37, 357-359.
52. IMBERT (G.). — Essai de mise au point du traitement par la cortisone de certaines maladies évoluant au cours de la gestation. *Thèse Méd.*, Lyon (1956).
53. ISAACSON (R.-J.), CHAUDRY (A.-P.). — Cleft palate induction in strain a mice with cortisone. *Anat. Rec.* (1962), 142, 479-484.
54. KALTER (H.). — The genetics and physiology of susceptibility to the teratogenic effects of cortisone in mice. *Ph. D. Thesis Mc Gill University* (1953).
55. KALTER (H.). — The inheritance of susceptibility to the teratogenic action of cortisone in mice. *Genetics* (1954), 39, 185-196.
56. KALTER (H.). — Preliminary studies on metabolic factors involved in production of cleft palate in mice. *Genetics* (1954), 39, 975.
57. KALTER (H.). — Genetics, 1954, 39, 185. Analysé in : l'hérédité de la prédisposition aux malformations provoquées par la cortisone chez la souris. *Sem. Hôpit.* (1954), 30, 4260.
58. KALTER (H.). — Effect of cortisone on food consumption of pregnant mice. *Canad. J. Biochem. Physiol.* (1955), 33, 767-772.
59. KALTER (H.). — Modification of teratogenic action of cortisone in mice by maternal age, maternal weight, and litter size. *Amer. J. Physiol.* (1956), 185, 65-68.
60. KALTER (H.). — Further evidence of association between maternal weight and frequency of cleft palate in offspring of cortisone treated pregnant female mice. *Genetics* (1957), 42, 380.
61. KALTER (H.). — Factors influencing frequency of cortisone — induced cleft palate in mice. *J. Exp. Zool.* (1957), 134, 449-468.
62. KALTER (H.). — Teratogenic action of a hypocaloric diet and small doses of cortisone. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. U.S.A.* (1960), 104, 518-520.
63. KALTER (H.), FRASER (F.-C.). — Production of congenital defect in offspring of pregnant mice treated with compound F. *Nature* (1952), 169, 665.

64. KALTER (H.), FRASER (F.-C.). — Modification of the teratogenic action of cortisone by parity. *Science* (1953), 118, 625-626.
65. LARSSON (K.-S.). — Studies of the closure of the secondary palate. IV. — Autoradiographic and histochemical studies of mouse embryos from cortisone-treated mothers. *Acta Morphol. Neerlando-Scand.* (1962), 4, 369-386.
66. LARSSON (K.-S.). — Closure of the secondary palate. V. — Attempts to study the teratogenic action of cortisone in mice. *Acta. Odontol. Scand.* (1962), 20, 1-13.
67. LEYSSAC (P.). — L'hydrocortisone plasmatique du fœtus après injection intraveineuse d'hydrocortisone à la mère. I. — Etude particulière de la liaison de l'hydrocortisone aux protéines plasmatiques. *Acta. Obs. Gyn. Scand.* (1961), 40, 174-180.
68. LEYSSAC (P.). — L'hydrocortisone plasmatique du fœtus après injection intraveineuse d'hydrocortisone à la mère. II. — Etude de l'élimination de l'hydrocortisone par le fœtus. *Acta. Obst. Gyn. Scand.* (1961), 40, 181-186.
69. MARGULIS (R.-R.), HODGKINSON (C.-P.). — Evaluation of safety of cortico-trophin (A.C.T.H.) and cortisone in pregnancy. *Obst. Gyn.* (1953), 1, 276.
70. MERCIER-PAROT (L.). — Influence de la cortisone et de l'hormone corticotrope sur la gestation et le développement post-natal du rat. *Biol. Méd.* (1957), 46, 672-759.
71. MERCIER-PAROT (L.), TUCHMANN-DUPLESSIS (H.). — Corticothérapie et gestation. Etude expérimentale. *Gynécol. Obstétr.* (1957), 56, 373-384.
72. MEUNIER (J.-M.), DULAC (A.-J.), MAYER (G.). — Action de la cortisone sur l'équilibre hormonal de la progestation et de la gestation. *C.R. Soc. Biol.* (1955), 149, 366-370.
73. MEYER (R. de). — Etude expérimentale de la glycorégulation gravidique et de l'action tératogène des perturbations du métabolisme glucidique. *ARCIA*, Masson Edit. (1961).
74. MIGEON (C.-J.), BERTRAND (J.), WELL (P.-E.), STEMPEL (C.-J.), PRYSTOWSKY (H.). — Metabolism and placental transmission of hydrocortisone (Cortisol) during Pregnancy, near term. *Amer. J. Dis. Child.* (1957), 94, 502.
75. MOSCONA (M.-H.), KARNOFSKY (D.-A.). — Cortisone induced modifications in the development of chick embryo. *Endocrinology* (1960), 66, 533.

76. NEIMANN (N.), LAMY (P.), RAUBER (G.), FACK (J.), MANCIAUX (M.). — Altération surrénale chez un nouveau-né d'une mère traitée par corticothérapie continue pour néphrose lipoïdique. *Rev. Méd. Nancy* (1959), 84, 752.
77. PICKMANN (D.-S.), RIDLEY (A.), ORGEL (M.), BLUMENTHAL (H.-T.). — Effect of cortisone on growth of chick embryos during early embryogenesis. *Endocrinology* (1959), 64, 790.
78. REMOTTI (G.), ROSSI (A.), ZEARO (C.). — Considerazioni dottrinali sull'influenza del cortisone nella morfogenesi del scheletro cranio-faciale. *Ann. Obst. Gynecol.* (1962), 84, 671-685.
79. ROBERT (J.-M.). — Les maladies génotypiques. Supplément des monographies Méd. et Scientif. n° 99 et 102. Paris, Dr Garnier, direc. Réd. (1962).
80. ROBSON (J.-M.), SHARAF (A.-A.). — Interruption of pregnancy with A.C.T.H. and cortisone. *J. Physiol.* (1951), 114, 11 P.
81. ROBSON (J.-M.), SHARAF (A.-A.). — Effect of adrenocorticotrophic hormone (A.C.T.H.) and cortisone on pregnancy. *J. Physiol.* (1952), 116, 236-243.
82. SAMES (G.-L.), LEATHEM (J.-H.). — Influence of desoxycorticosterone acetate and cortisone acetate on body weight of chick embryo. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1951), 78, 231-232.
83. SOBEL (H.). — Antagonistic effects of cortisone and growth hormone on the developing chick embryo. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1958), 97, 495.
84. STAHL (A.), CHEVALIER (J.-M.), DONNET (V.). — Etude histologique de la thyroïde et de l'hypophyse des têtards de *Bufo vulgaris* après traitement par la cortisone. *C.R. Soc. Biol.* (1960), 154, 2355.
85. TUCHMANN-DUPLESSIS (H.), MERCIER-PAROT (L.). — L'influence de la cortisone sur la gestation et le développement post-natal du rat. *C.R. Acad. Sc.* (1954), 239, 1689-1691.
86. TUCHMANN-DUPLESSIS (H.), MERCIER-PAROT (L.). — Répercussions de la cortisone sur la croissance somatique du rat. *Et. Neonat.* (1959), 7, 238-251.
87. VARANGOT. — L'emploi de la cortisone au cours de la grossesse. Rapports de la III^e Réunion des Endocrinologistes de langue française. Masson (1955).

88. VERMELIN (H.), DELLESTABLE (P.). — Dangers de la corticothérapie en cours de grossesse. *Bull. Fed. Soc. Gyn. et Obst. de langue française* (1961) 13, n° 4, 458.
 89. WALKER (B.-E.), CRAIN (B.-Jr). — The lethal effect of cortisone on mouse embryos with spontaneous cleft lip-cleft palate. *Texas rep. Biol. Med.* (1959), 17, 637-644.
 90. WALKER (B.-E.), FRASER (F.-C.). — Closure of the secondary palate in three strains of mice. *J. Embryol. Exp. Morph.* (1957), 4, 176-189.
 91. WALKER (B.-E.), FRASER (F.-C.). — The embryology of cortisone induced cleft palate. *J. Embryol. Exp. Morph.* (1957), 5, 201-209.
 92. WELLS (C.-N.). — Treatment of hyperemesis gravidarum with cortisone foetal results. *Am. J. Obst. Gyn.* (1953), 66, 598-601.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
PREMIERE PARTIE. — <i>La Cortisone</i>	13
A) Définition et choix	13
B) Action pharmacodynamique et applications ..	13
DEUXIEME PARTIE. — <i>Action tératogène de la cortisone</i>	17
A) Accidents et incidents mis sur le compte d'un traitement cortisonique	17
B) Etudes expérimentales	20
I. — Généralités	20
II. — Résultats : Têtards	21
Lapine	21
Rate	23
Souris	28
Oiseaux	31
TROISIEME PARTIE. — <i>Action de l'acétate de delta-hydro-</i> <i>cortisone sur le développement de l'embryon de</i> <i>poulet</i>	37
A) Expérimentation	37
B) Résultats	41
C) Discussion des résultats	45
CONCLUSION	49
BIBLIOGRAPHIE	53

